Aus der Chirurgischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten
Winterberg zu Saarbrücken
Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Eufinger

Über das Verhalten der Transaminasen SGOT und SGPT bei der Cholelithiasis

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

17. April 1969

vorgelegt von
BERND SCHRADER

Dekan: Prof. Dr. med. H. Witter
Referent: Prof. Dr. med. H. Eufinger

Aus der Chirurgischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten
Winterberg zu Saarbrücken
Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Eufinger

Über das Verhalten der Transaminasen SGOT und SGPT bei der Cholelithiasis

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

17. April 1969

vorgelegt von
BERND SCHRADER

Dekan: Prof. Dr. med. H. Witter
Referent: Prof. Dr. med. H. Eufinger

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 17. April 1969 abgelegt.

I Einleitung

Mit in den Mittelpunkt klinisch-chemischen Interesses ist seit einigen Jahren die Enzymologie gerückt. Von ihr erwartet man, wie ehemals von der heute schon etwas in den Hintergrund der Forschung getretenen Vitamin- und Hormonologie, wertvolle Erkenntnisse über das physiologisch-chemische Geschehen im menschlichen Organismus. Für den Kliniker sind diese Ergebnisse der Enzymforschung bereits für die Diagnose und die Prognose einiger wichtiger und häufiger Krankheitsbilder von entscheidender Bedeutung geworden, und es ist zu erwarten, daß die Enzymologie mit ihrer Fortentwicklung zur Diagnose und Aufklärung neuer Krankheitsbilder noch mehr an Bedeutung gewinnt.

Enzyme sind Proteine, die nahezu 4o% des Gesamteiweisses im menschlichen Organismus ausmachen (1). Sie unterscheiden sich von den anderen 6o% des Körpereiweisses dadurch, daß sie den Bau- und Betriebsstoffwechsel des Organismus katalysieren, d.h. die chemischen Ab-, Um- und Aufbauvorgänge der Nahrung im Körper beschleunigen oder überhaupt erst in Gang setzen. Sie sind somit für die Existenz des Organismus von grundsätzlicher Bedeutung und die Voraussetzung für eine ausgeglichene Energie- und Stoffwechselbilanz.

Man kennt heute ca. looo verschiedene Enzyme (27), von denen jedes eine spezifische chemische Reaktion innerhalb der bekannten Stoffwechselzyklen katalysiert. Nach ihrem Wirkungsort lassen sich die Enzyme in extrazellulär und intrazellulär wirkende Enzyme unterteilen (23). Zu den extrazellulär wirkenden Enzymen sind die Exkretenzyme, Enzyme der sekretorischen Drüsen, z.B. die α-Amylase der Parotis, und die Plasmaenzyme, wie etwa die Blutgerinnungsfaktoren, zu zählen. Als intrazellulär wirkende Enzyme sind zu nennen, die Hauptkettenenzyme, die in jeder Zelle vorkommen und den intrazellulären Bau- und Betriebsstoffwechsel verschiedenster Art, der zur Erhaltung der Zelle notwendig ist, bewirken, ferner die organspezifischen

Enzyme, die nur oder nur in höheren Konzentrationen in einem bestimmten Organ vorkommen und für dieses dadurch spezifisch sind.

Die Hauptkettenenzyme sowie die organspezifischen Enzyme finden sich in der Zelle hauptsächlich im cytoplasmatischen Raum oder in den Mitochondrien. Im Blut lassen sie sich nur in verschwindend kleinen Mengen nachweisen. Bei einigen Krankheitsbildern steigen die Enzymspiegel im Serum jedoch erheblich an, was durch eine Schädigung der Zellmembranen des erkrankten Organgewebes erklärt wird. Die im cytoplasmatischen Raum lokalisierten Enzyme diffundieren durch die geschädigte Zellmembran in den extrazellulären Raum und dann ins Blut. Je nach dem Ausmaß der Zellschädigung steigen die Enzyme im Serum an. Man kann ihren Serumwert direkt als einen „Index des vorliegenden Zellschadens" (Wroblewski) betrachten.

Die Serumaktivitätsbestimmung organspezifischer Enzyme könnte somit einen klaren Aufschluss über die Art des erkrankten Organes geben, doch sind diese Enzyme zur routinemäßigen Bestimmung schlecht geeignet, da sie nur sehr kurzzeitig und nur in minimalen Konzentrationen im Serum auftreten und ihre Aktivitätenmessung heute noch zu aufwendig ist. Die Hauptkettenenzyme dagegen lassen sich relativ einfach nachweisen und werden heute ohne großen Aufwand in Krankenhäusern und in zunehmendem Maß auch in der Privatpraxis bestimmt (15). Dabei hat sich die Serumaktivitätsbestimmung der Transaminasen besonders für diagnostische Zwecke als sehr wertvoll erwiesen.

Die Transaminasen katalysieren die Übertragung der NH_2-Gruppe von Aminosäuren auf α-Ketosäuren. Dabei entstehen aus den α-Ketosäuren neue Aminosäuren und aus den ursprünglichen Aminosäuren neue α-Ketosäuren. Die beiden klinisch wichtigsten Transaminasen, die Glutaminsäure-Oxalazetat-Transaminase (GOT) und die Glutaminsäure-Pyruvat-Transaminase (GPT) katalysieren die Übertragung der NH_2-Gruppe des Alanin bzw. der Aspara-

ginsäure auf die α-Ketoglutarsäure. Nun finden sich die GOT und die GPT als Hauptkettenenzyme ubiquitär in jeder Körperzelle, was die Lokalisation eines erkrankten Organes bei einem Ansteigen der Transaminasenaktivität im Serum unmöglich zu machen scheint. Untersuchungen ergaben jedoch, daß die Konzentrationen der GOT und der GPT in den Zellen der verschiedenen Organe zum Teil recht beträchtliche Unterschiede zeigen (8,31):

	GOT	GPT (Karmen-E.)
Herz	155 5oo	7 13o
Leber	142 ooo	43 8oo
Skelettmuskulatur	99 3oo	4 75o
Niere	9o 9oo	19 3oo
Pankreas	28 3oo	1 95o
Milz	13 6oo	1 21o
Lunge	1o ooo	668
Plasma	2o	16

Man erkennt, daß Herz und Leber die höchsten GOT- und GPT-Konzentrationen aufweisen. Berücksichtigt man aber den Umstand, daß die Leber das Herz an Gewicht um ein Vielfaches übertrifft, und daß der gesamte Eiweißbestand der Leber Enzymeiweiß darstellt (24), so kann die Leber als das Organ bezeichnet werden, das die größte GOT- und GPT-Menge in sich birgt. Dies lässt im Falle einer Lebererkrankung mit einem starken Ansteigen der Transaminasen im Serum rechnen. Tatsächlich sind die Serumaktivitätsbestimmungen der Transaminasen bei der Häufigkeit der Lebererkrankungen ein recht brauchbares Hilfsmittel differentialdiagnostischer Art geworden (5).

Meine Aufgabe soll es sein, im Rahmen der Arbeiten von Herrn Chefarzt Prof.Dr.med. H. Eufinger das Verhalten der Transaminasen bei der Cholelithiasis zu untersuchen.

Im Gegensatz zu Hepatitiden (3,17,29,32,7), toxischen Leberzellschädigungen (2o) und Leberzellnekrosen (19), wobei die Transaminasenwerte im Serum erheblich ansteigen und das 2oo-fache der Normalwerte erreichen können, zeigten bisher die Mehrzahl der Transaminasenuntersuchungen bei einer Cholelithiasis, im speziellen bei den dabei häufig entstehenden Gallengangsverschlüssen, nur geringfügige, höchstens das 5-7-fache der Norm erreichende Aktivitätserhöhungen im Serum.

W r o b l e w s k i charakterisiert den extrahepatischen Gallengangsverschluß bei gleichzeitig bestehendem Ikterus durch ein Ansteigen der Transaminasenaktivitäten für die SGOT von 4o-2oo Einheiten und für die SGPT von 5o-4oo Einheiten (34). Dabei setzte er Normalwerte für die SGOT von 8-4o und für die SGPT von 5-35 Einheiten (Wroblewski-E.) fest. Auch H ü b l und W e w a l k a kamen bei einer Reihenuntersuchung von 23 Kranken mit komplettem oder inkomplettem Verschlußikterus zu Werten ähnlicher oder etwas darunter liegender Größenordnung (14), ebenso N e u m a y r und P i e t s c h m a n n, die 21 Fälle mit Verschlußikterus bei Cholelithiasis untersuchten und SGOT-Werte zwischen 28 und 185 WE (Wroblewski-E.) fanden (21).

M a n d l stellte von 22 Choledocholithiasisfällen bei 9 Kranken normale SGOT-Werte und bei 7 Kranken normale SGPT-Werte fest; bei 9 Fällen waren beide Transaminasen leicht, bei 4 Fällen die SGOT, be i 6 Fällen die SGPT stärker erhöht (18). Ein Ikterus bestand nur bei den Kranken mit leicht oder stärker erhöhten Transaminasenwerten, so daß er bei gleichzeitigem Vorliegen eines Ikterus und erhöhter Transaminasenaktivitäten auf eine bereits bestehende Leberparenchymschädigung schloss. In diesem Sinne stellte N o r b e r g bei 74 Patienten mit cholelithiastischem Krankheitsbild ohne erkennbaren Ikterus keine Aktivitätserhöhungen der Transaminasen fest (22).

Schneiderbaur und Rettenbacher fanden unter 3o Fällen mit Verschlußikterus folgende Verteilung der Transaminasenwerte (28):

SGOT:	normal	2 Fälle
	leicht erhöht (49-98 WE)	11 "
	stärker erhöht (1o6-2o6 WE)	17 "
SGPT:	normal	1 Fall
	leicht erhöht (45-98 WE)	13 Fälle
	stärker erhöht (1oo-288 WE)	16 "

In dieser Statistik zeigen sich bei den Patienten mit erhöhten Transaminasenaktivitäten im allgemeinen die SGPT-Werte stärker erhöht als die SGOT-Werte, d.h. der De-Ritis-Quotient $\frac{SGOT}{SGPT}$ liegt in 7o% der Fälle unter 1, in 3o% der Fälle darüber. Dies steht auch im Einklang mit den Arbeiten anderer Autoren (34,18) und deutet bei den Fällen mit De-Ritis-Quotienten unter 1 eine Mitbeteiligung des Leberparenchyms an. Andere Arbeiten (28,12,3o) weisen allerdings De-Ritis-Quotienten auf, von denen die Hälfte und mehr über 1 liegen.

Gegenüber den Transaminasenbefunden bei akuten Hepatitiden, toxischen Leberzellschädigungen und Leberzellnekrosen mit ihren sehr hohen Anfangswerten und deren relativ raschem Rückgang, sind beim Verschlußikterus die anfänglichen Transaminasenaktivitäten normal oder nur geringfügig erhöht, zeigen im weiteren Verlauf eine gewisse Tendenz zum Ansteigen und erreichen dann die erwähnten Werte, die weiterhin eine Neigung zur Konstanz, jedoch nicht zur Rückbildung zeigen; erst eine operative Beseitigung des Gallengangsverschlusses kann ein Zurückgehen des erhöhten Transaminasenspiegels im Serum in den Normalbereich bewirken (26,34). Mandl erblickt deswegen in wiederholten Transaminasenbestimmungen eine zuverlässige Kontrolle des Operationserfolges nach Cholecystektomien (18). Differentialdiagnostisch sprechen Transaminasenwerte über 3oo WE mit ziemlicher Sicherheit für einen akut-entzündlichen Prozess des Leberparenchyms und nicht für ein Verschlussyndrom (28,6,4). Im Gegensatz hierzu stehen Hübl und Wewalka,

die den Transaminasenbestimmungen nur einen geringen differentialdiagnostischen Wert beimessen (14).

Aus dem Gesagten geht hervor, daß ein extrahepatischer Verschluß zu einer Leberzellschädigung und zu Nekrosen und damit zu einer Erhöhung der Transaminasenaktivitäten führen kann, die jedoch auch bei länger andauernder Cholestase nur Werte von maximal 3oo WE erreichen. Leider zeigen Transaminasenbestimmungen bei einer Vielzahl anderer Leberaffektionen Aktivitäten ähnlicher Größenordnung wie sie bei einem extrahepatischen Verschluß gefunden werden können und erschweren somit die Differentialdiagnose. Auch der De-Ritis-Quotient hilft, wie bereits angeführt, differentialdiagnostisch nicht weiter. Als ein sehr zuverlässiges Diagnostikum hat sich in diesen Fällen die Bestimmung der alkalischen Phosphatase, die mit der Galle ausgeschieden wird, erwiesen. Die alkalische Phosphatase wird bei einer Cholestase, wie sie bei einem Gallengangsverschluss auftritt, meist erhöht im Serum gefunden und kann somit zur Differentialdiagnose zwischen einem Verschlussyndrom und einer hepato-zellulären Affektion herangezogen werden (22,9,13,33). Eine Differenzierung zwischen einer extra- und einer intrahepatischen Cholestase ist mit der alleinigen Bestimmung der AP (alkalische Phosphatase) allerdings nicht möglich.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, inwieweit die bereits bekannten Ergebnisse von Transaminasenbestimmungen bei Patienten mit einer Cholelithiasis als Krankheitsbild sich im Rahmen eines größeren Krankengutes bestätigen. Besonderer Wert wird auf vergleichende Untersuchungen zwischen Transaminasenaktivitäten und dem histologischen Befund eines während der Operation entnommenen Leberpunktates gelegt werden.

III Methodik

Leider sind die Maßeinheiten für die Bestimmung der Enzymaktivitäten lange Zeit nicht einheitlich gewesen, so daß kurz auf diesen Umstand eingegangen werden muß.

Im vorliegenden Abschnitt wurden die Transaminasenaktivitäten in Wroblewski-Einheiten (WE) angegeben, die bislang vor allem im anglo-amerikanischen Schrifttum gebräuchlich waren. Brfreulicherweise sind 1964 die internationalen Biochemiker-Vereinigungen übereingekommen, als Enzymeinheit in Zukunft die „Internationale Einheit (IE)" oder „International Unit (IU)" zu verwenden, die diejenige Enzymmenge darstellt, die 1 Mol Substrat unter Substratsättigungsbedingungen in 1 Minute bei 3o°C umsetzt. Dabei muß darauf geachtet werden, daß entweder auf Milliliter oder Liter Untersuchungsflüssigkeit bezogen wird. Es entspricht 1 Mol/min/ml = 1 mMol/min/l.

Als Umrechnungsfaktoren für die ehemals gebräuchlichen Enzymeinheiten in IU lassen sich folgende Sätze angeben (2):

1 IU×2,o73 = 1 Einheit nach Wroblewski (WE)
1 IU×o,o55 = 1 " " Bücher (BE)
1 IU×o,o6o = 1 " " Amelung und Horn (Mol/Std./ml)

1 WE × o,482 = 1 IU
1 BE×18,2oo = 1 "
1 Einheit nach Amelung u. Horn × 16,7 = 1 IU

Die Messungen dieser Arbeit wurden wie heute allgemein üblich in IU angegeben.

IV Eigene Untersuchungen

Bei dem Krankengut dieser Arbeit wurde klinisch stets eine Cholelithiasis diagnostiziert und in der Regel cholecystektomiert. Bei der Operation fanden sich in den meisten Fällen Steine in der Gallenblase und vereinzelt auch im Choledochus; die Diagnose konnte dadurch bestätigt werden. Außerdem ist den Patienten während der Operation ein Leberpunktat entnommen und zusammen mit der extirpierten Gallenblase einer histologischen Untersuchung zugeführt worden.

Die hier angegebenen Aktivitäten der SGOT, SGPT und der AP sind stets unmittelbar vor der Operation bestimmt worden. Dadurch sollte jener Transaminasen- und AP-Spiegel im Serum erfasst werden, der etwa zur Zeit der während der Operation durchgeführten Leberpunktion bestand und dem histologischen Befund zeitlich zugeordnet werden konnte. Postoperativ wurden Aktivitätsbestimmungen der Transaminasen und der AP ebenfalls durchgeführt; sie waren allerdings für die Untersuchungen dieser Arbeit weniger von Interesse, da postoperativ keine Leberpunktate entnommen wurden und histologische Befunde somit nicht zur Verfügung standen, die mit den dazugehörigen Enzymaktivitäten hätten in Beziehung gebracht werden können. Diese postoperativen Transaminasenbestimmungen galten vorwiegend der Leberkontrolle. So sind die Patienten mit praeoperativ erhöhten Transaminasenaktivitäten meist erst dann aus der stationären Behandlung entlassen worden, wenn die Transaminasenaktivitäten auf die Normwerte zurückgegangen waren.

Die Untersuchungen dieser Arbeit erstrecken sich über 23o Patienten mit dem Krankheitsbild einer Cholelithiasis. Abb.I zeigt in einer Übersicht die Verteilung der einzelnen SGOT-Aktivitäten bei den Patienten vor der Operation. Auf der Abszisse des Schaubildes sind die SGOT-Einheiten aufgetragen, gleichzeitig ist eine Unterteilung in einen normalen, einen

leicht erhöhten und in einen stärker erhöhten SGOT-Bereich vorgenommen worden. Auf der Ordinate ist die Patientenzahl aufgetragen. Als Normalwerte sind für die SGOT 12 IU angesetzt (16,25,11):

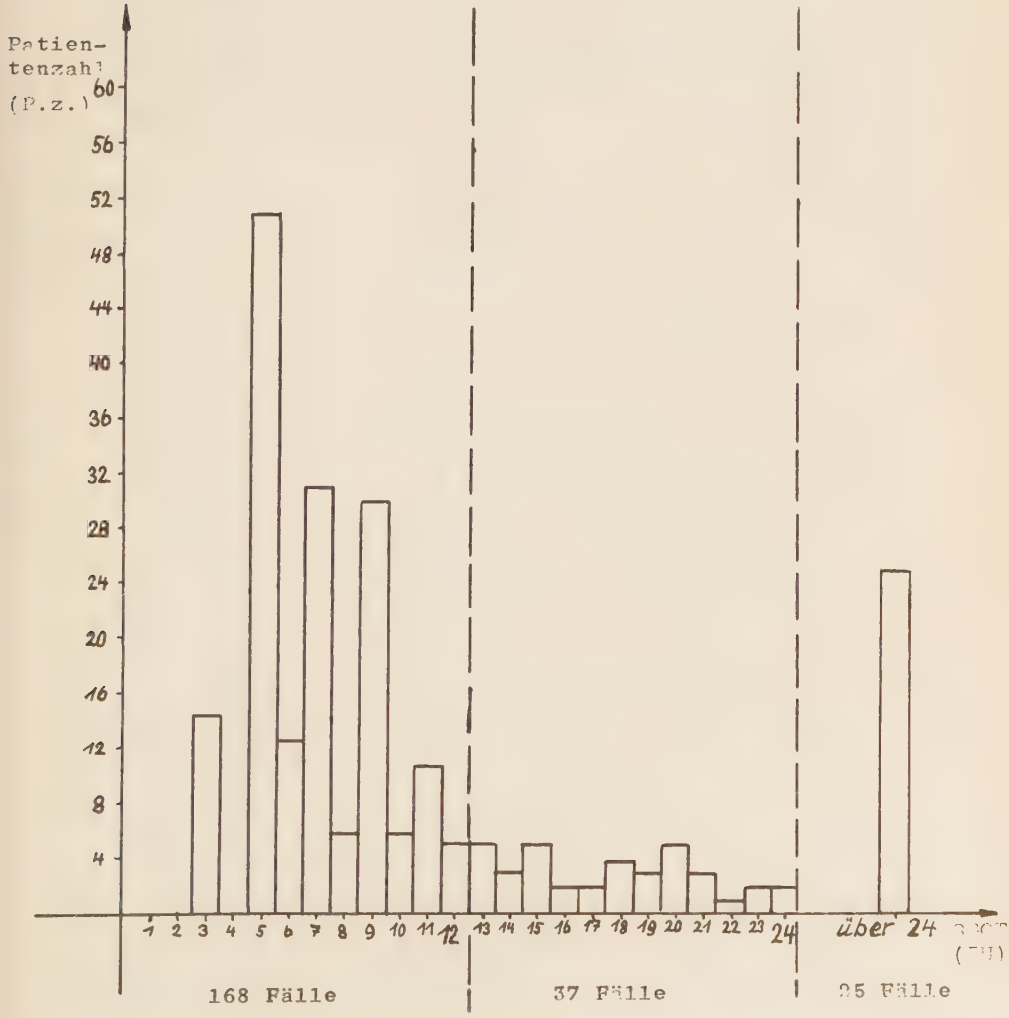


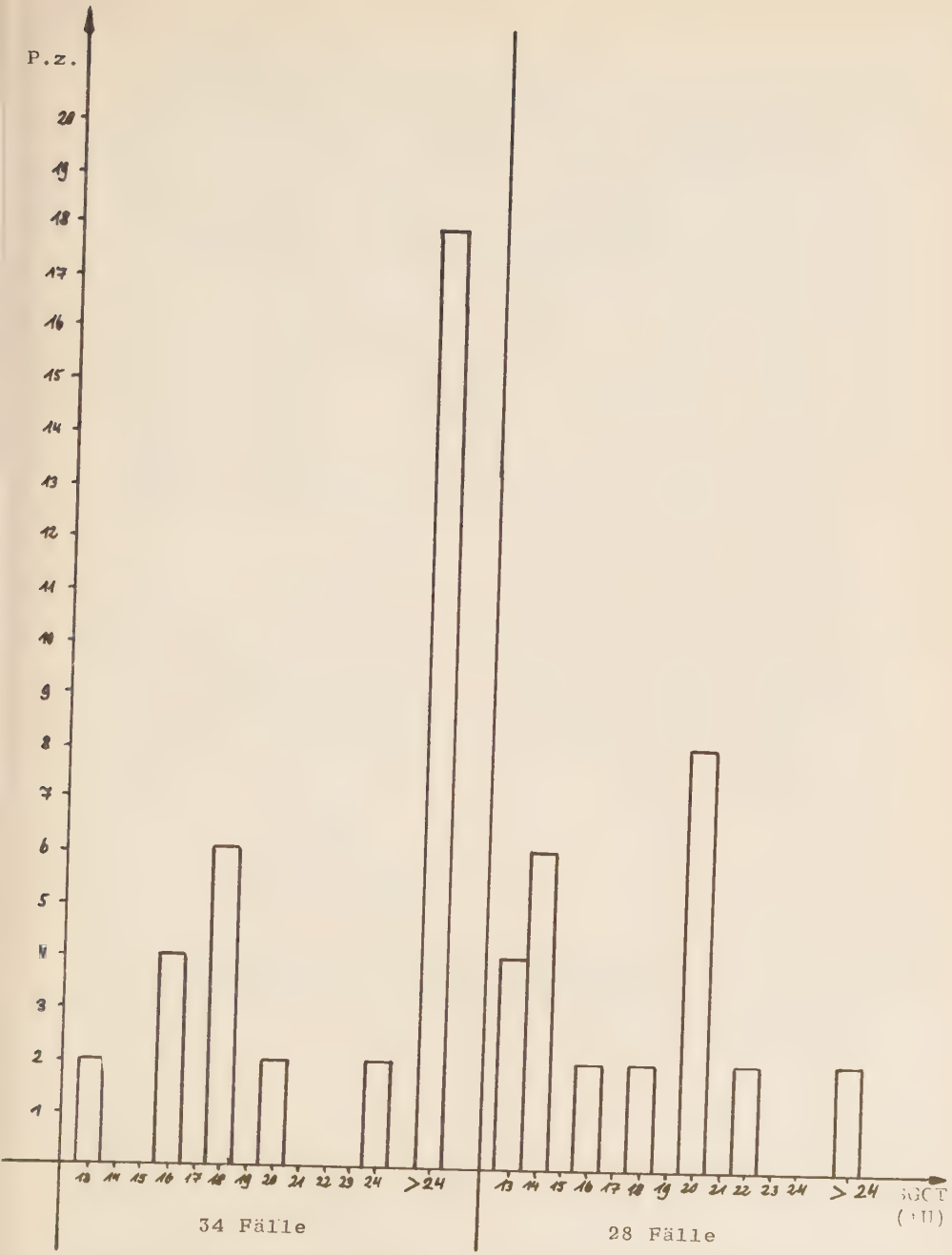
Abb.I: Die Verteilung der SGOT-Aktivitäten auf die untersuchten Patienten

Diese Aufstellung zeigt, daß bei der Mehrzahl der Patienten normale SGOT-Werte zu finden sind und erhöhte Werte nur bei weniger als einem Drittel der Fälle auftreten. Bei diesen Fällen mit erhöhten SGOT-Aktivitäten sind die Patienten mit nur leicht erhöhten SGOT-Werten stärker vertreten als die mit stärker erhöhten Aktivitäten. Die höchsten Werte liegen bei 1oo IU. Prozentual ergibt sich hieraus folgende Verteilung:

normale Werte (1-12IU):	168 Fälle	= 73%
leicht erhöhte Werte (12-24 IU):	37 "	} = 27%
stärker erhöhte Werte (über 24 IU):	25 "	

Von den 27% der Patienten mit leicht oder stärker erhöhten SGOT-Aktivitäten lassen sich zwei verschiedene Krankheitsbilder der Cholelithiasis unterscheiden. Bei der einen Gruppe handelt es sich um Patienten, die die Symptomatologie eines Verschlußsyndroms der extrahepatischen Gallenwege zeigen; die Serumbilirubinwerte liegen hierbei deutlich im pathologischen Bereich. Bei der anderen Gruppe handelt es sich um sogenannte Gallensteinträger, die in der Vergangenheit in den meisten Fällen beschwerdefrei mit den in der Gallenblase ruhenden Steinen lebten. Erst bei der Wanderung eines Steines in die extrahepatischen Gallenwege, was dann zu einer Gallenkolik führte, konnte in diesen Fällen eine Cholelithiasis diagnostiziert werden. Es bestand bei dieser Patientengruppe jedoch nie die Symptomatologie eines Verschlußsyndroms; die Serumbilirubinwerte lagen stets im Normalbereich.

Abb.II zeigt die Verteilung der Patienten mit leicht oder stärker erhöhten SGOT-Aktivitäten auf diese beiden Krankheitsformen der Cholelithiasis.



Cholelithiasis mit Verschlußsyndrom

Cholelithiasis ohne Verschlußsyndrom (Gallensteinträger)

Abb.II:

Von den 62 Patienten mit erhöhten SGOT-Aktivitäten zeigen 34 Patienten eine Cholelithiasis mit einem Verschlußsyndrom und 28 Fälle sind sogenannte Gallensteinträger ohne ein Verschlußsyndrom. Es ist deutlich zu erkennen, daß bei einer Cholelithiasis, die zu einem Gallengangsverschluss führt, die SGOT etwas mehr stärker erhöhte Aktivitäten zeigt als leicht erhöhte, im Gegensatz zu der Gruppe von Gallensteinträgern, die meist nur leicht erhöhte SGOT-Aktivitäten aufweisen. Dennoch ist nicht zu übersehen, daß nahezu die Hälfte der Patienten mit erhöhten SGOT-Aktivitäten zur Gruppe der Gallensteinträger gehört, was übertragen auf das gesamte untersuchte Krankenmaterial 12% aller Cholelithiasiskranken ausmacht.

Eine Verteilung der SGPT-Aktivitäten unter den Patienten zeigt die Übersicht in Abb.III. Entsprechend der Darstellung in Abb.I sind auf der Abszisse die SGPT-Aktivitäten und auf der Ordinate die Patientenzahl aufgetragen. Als Normalwerte sind für die SGPT 1o IU angegeben.

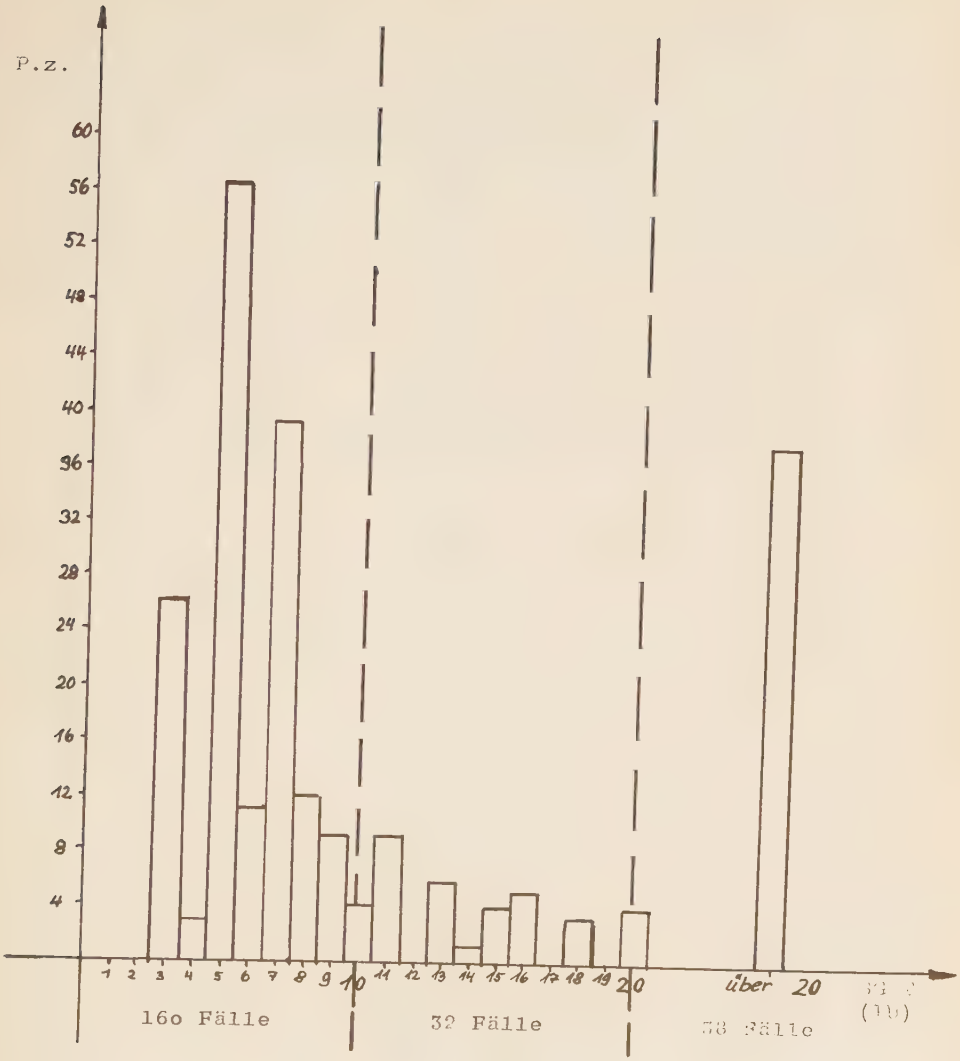


Abb.III: Die Verteilung der SGPT-Aktivitäten auf die untersuchten Patienten

Auch in dieser Darstellung ist zu erkennen, daß der größte Teil der Kranken normale SGPT-Aktivitäten aufweist. Von den Fällen mit erhöhten SGPT-Werten sind allerdings stärker erhöhte SGPT-Aktivitäten häufiger zu finden als leicht erhöhte. Die höchsten SGPT-Werte liegen bei 12o IU. Die prozentuale Verteilung der einzelnen SGPT-Aktivitäten ergibt dazu folgendes Bild:

normale Werte (1-1o IU):	16o Fälle	= 7o%
leicht erhöhte Werte (1o-2o IU):	32 "	} = 3o%
stärker erhöhte Werte (über 2o IU):	38 "	

Eine Aufteilung der 3o% der Fälle mit leicht oder stärker erhöhten SGPT-Aktivitäten auf die beiden Krankheitsformen der Cholelithiasis mit bzw. ohne Verschlußsyndrom zeigt die Abb.IV.

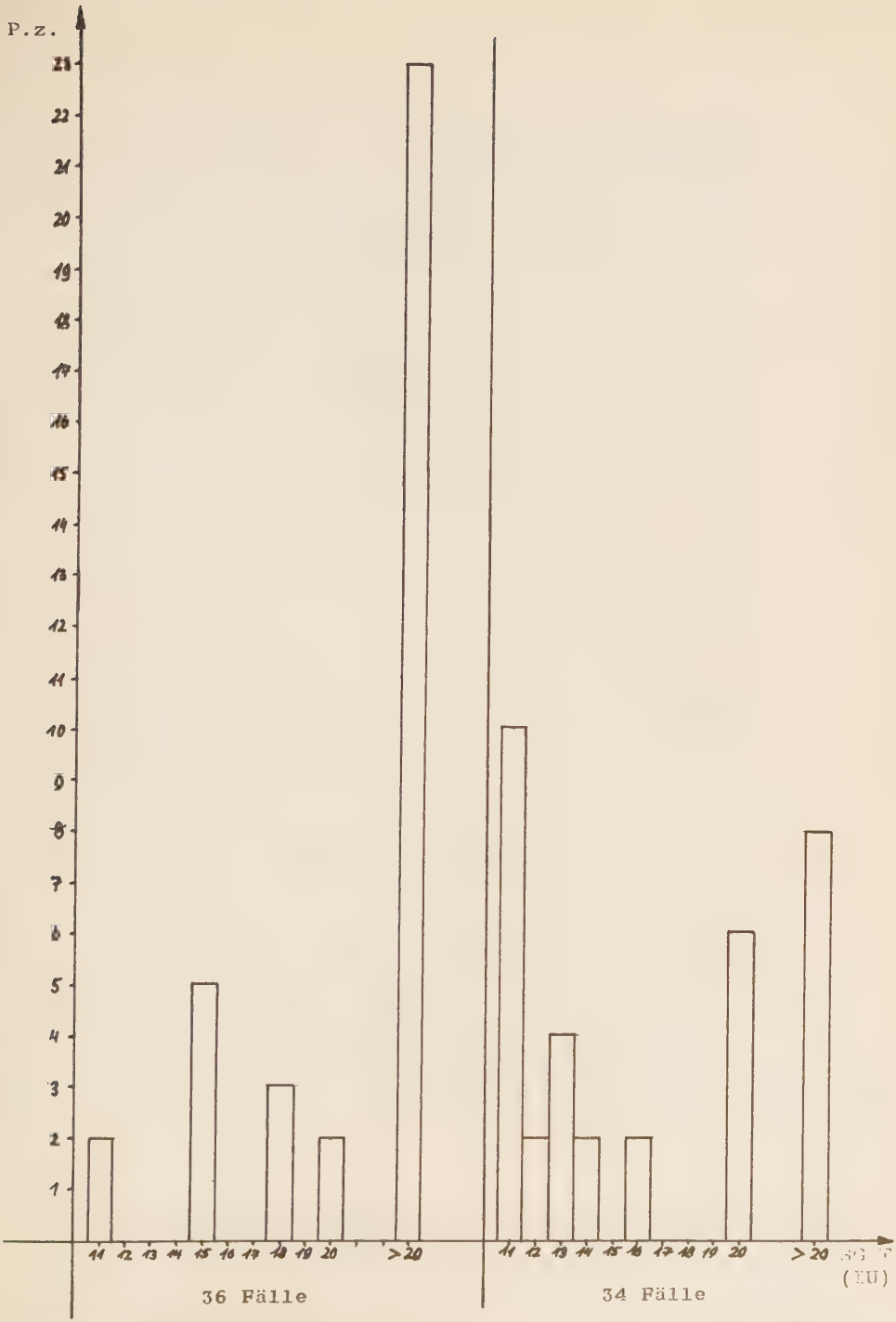


Abb:IV: Cholelithiasis mit Verschlußsyndrom

Cholelithiasis ohne Verschlußsyndrom (Gallensteinträger)

Von den in dieser Darstellung aufgetragenen 7o Cholelithiasiskranken zeigen 36 Patienten ein Verschlußsyndrom und 34 Fälle sind der Gruppe der Gallensteinträger zuzuordnen. Im Gegensatz zur Abb.II, wo bei den Cholelithiasisfällen mit Verschlußsyndrom leicht und stärker erhöhte SGOT-Aktivitäten etwa gleich stark vertreten sind, ist hier eine deutliche Verlagerung der SGPT-Aktivitäten auf den stärker erhöhten Bereich festzustellen, sowohl bei den Patienten mit Verschlußsyndrom als auch bei der Gruppe der Gallensteinträger. Es ist wiederum zu erkennen, daß die Hälfte aller Patienten mit erhöhten SGPT-Aktivitäten zur Gruppe der Gallensteinträger gehört; übertragen auf das gesamte Krankenmaterial dieser Arbeit sind dies 15% aller Cholelithiasiskranken.

Eine Untersuchung bezüglich des Verhaltens der Aktivitäten der alkalischen Phosphatase bei der Cholelithiasis erscheint sinnvoll, da bekannt ist, daß bei einem Verschluß der extrahepatischen Gallenwege der Enzymspiegel der AP im Serum anzusteigen pflegt.

Abb.V zeigt eine Verteilung der AP-Aktivitäten des gesamten untersuchten Krankenmaterials. Auf der Abszisse sind die Aktivitäten der AP aufgetragen, gleichzeitig ist die Abszisse in einen normalen, einen leicht erhöhten und in einen stärker erhöhten AP-Bereich aufgeteilt. Auf der Ordinate ist wiederum die Patientenzahl aufgetragen. Als Normalwerte sind für die AP 4 MME (Milli-Mol-Einheiten) angegeben.

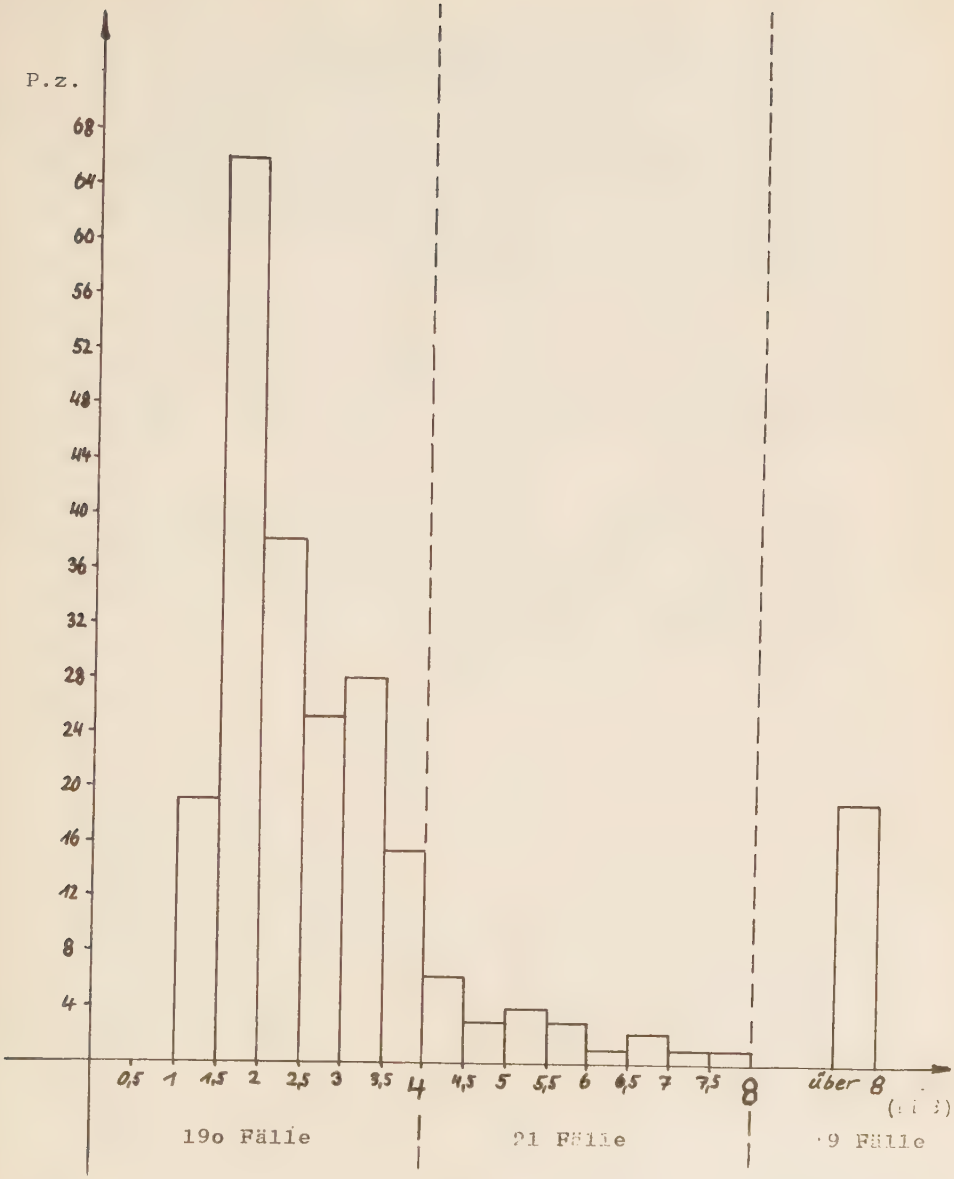


Abb.V: Die Verteilung der AP-Aktivitäten auf die untersuchten Patienten

Man erkennt, daß der überwiegende Teil der Patienten normale AP-Aktivitäten aufweist, und es ist ersichtlich, daß nur weniger als 2o% aller Fälle leicht oder stärker erhöhte AP-Werte mit etwa gleicher Verteilung auf diese beiden Aktivitätengruppen zeigen. Somit ergeben sich folgende prozentualen Verhältnisse der AP-Aktivitäten:

normale Werte (1-4 MME):	19o Fälle	= 82,5%
leicht erhöhte Werte (4-8 MME):	21 "	} = 17,5%
stärker erhöhte Werte (über 8 MME):	19 "	

Eine Verteilung der 17,5% der Fälle mit leicht oder stärker erhöhten AP-Aktivitäten auf die beiden Gruppen von Cholelithiasiskranken mit bzw. ohne Verschlußsyndrom zeigt die Abb.VI.

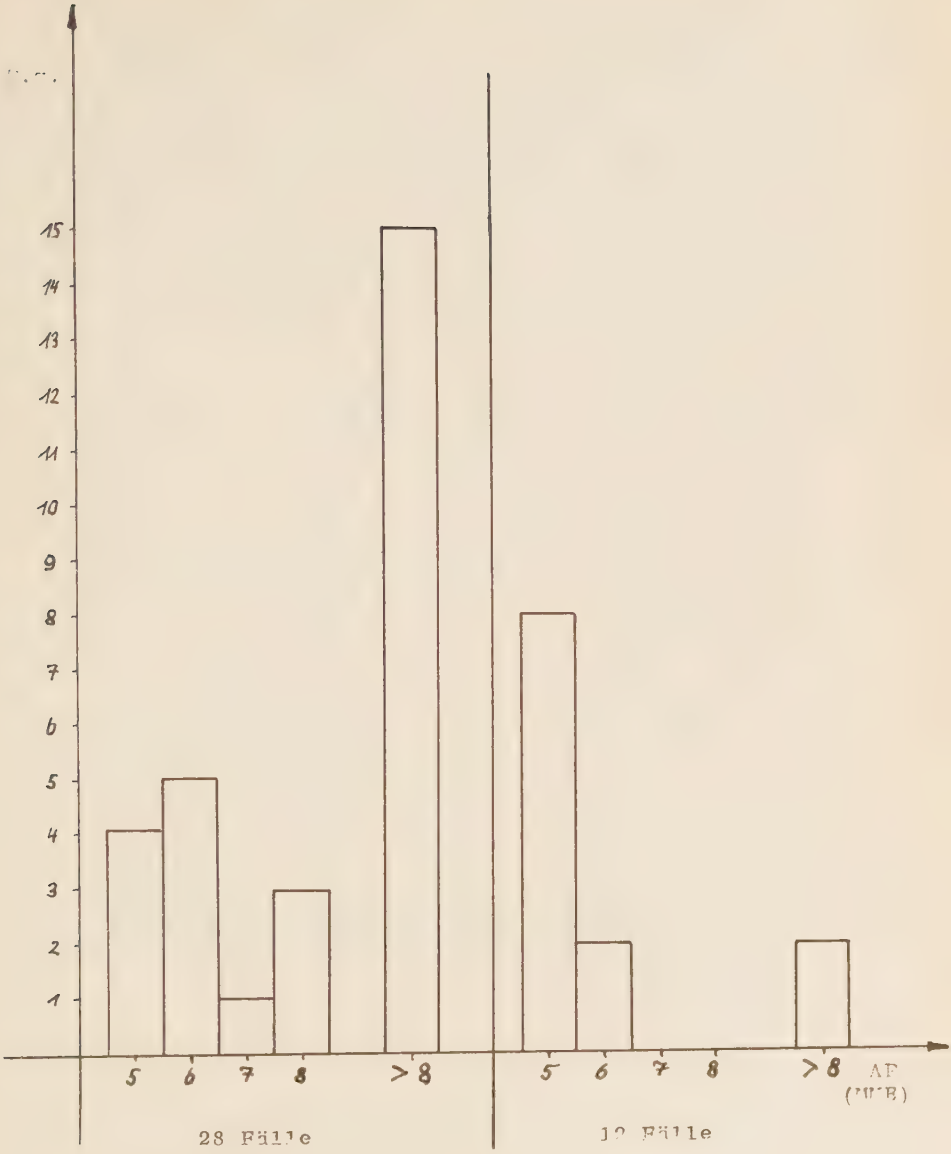

15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
5 6 7 8 >8
5 6 7 8 >8
AF
28 Fälle
Cholelithiasis mit Verschlußsyndrom
Cholelithiasis ohne Verschlußsyndrom (Gallensteinträger)

Abb.VI:

Die in dieser Übersicht zur Darstellung gekommenen 4o Fälle verteilen sich zu 28 Fällen auf die Krankengruppe, die eine Cholelithiasis mit einem Verschlußsyndrom aufweist, und zu 12 Fällen auf die Gruppe der Gallensteinträger. In der ersten Gruppe überwiegen die Fälle mit stärker erhöhter AP gering, in der anderen Gruppe sind stärker erhöhte AP-Aktivitäten eindeutig in der Minderzahl. Bezogen auf das gesamte Krankenmaterial sind somit 5% der Patienten Gallensteinträger mit pathologischen AP-Aktivitäten.

Im allgemeinen sind in allen Fällen, bei denen die AP erhöht im Serum gefunden wurde, auch die beiden Transaminasenaktivitäten, oder zumindest eine der beiden, erhöht gefunden worden. Dieser Umstand macht eine Untersuchung bezüglich der Korrelation zwischen den Aktivitäten der AP und der Transaminasen im Serum interessant.

Abb.VII zeigt eine Übersicht, die sich aus AP-Aktivitäten, aufgetragen auf der Abszisse, und SGOT-Aktivitäten, aufgetragen auf der Ordinate, ergibt. Der Maßstab wurde so gewählt, daß die normalen, leicht erhöhten und stärker erhöhten Enzymabschnitte auf den verschiedenen Achsen dieselbe Achsenlänge einnehmen. Dadurch wird die Winkelhalbierende des Achsenkreuzes als der Ort gewonnen, um den sich die aufgetragenen Enzymwerte bei einer vorhandenen Korrelation anordnen müßten.

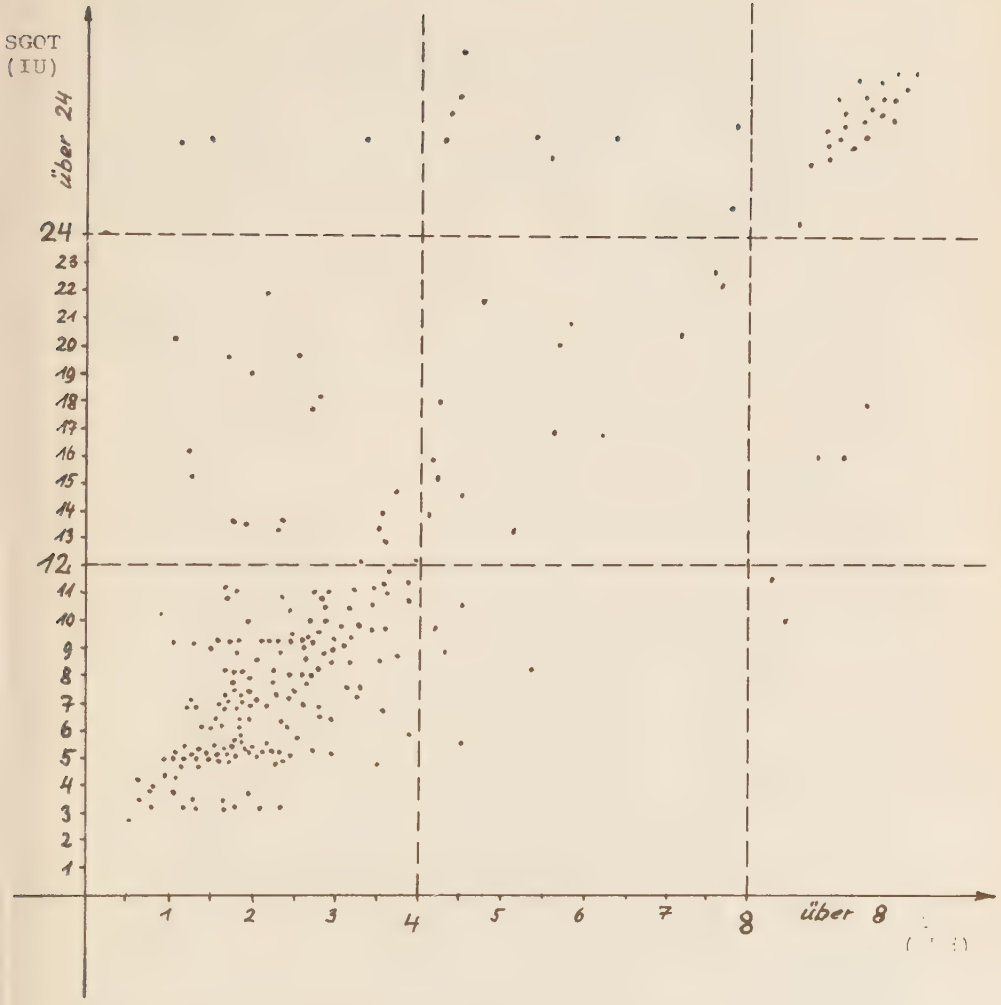


Abb.VII: Die Korrelation zwischen den SGOT-Aktivitäten und den AP-Aktivitäten bei den untersuchten Patienten

Es zeigt sich, daß im normalen Bereich der AP- und Transaminasenaktivitäten eine Korrelation besteht. Von den 19o Fällen mit normaler AP weisen auch 164 Fälle normale SGOT-Werte auf, d.h. nur ca. 13,6% der Fälle zeigen bei normalen AP-Aktivitäten erhöhte SGOT-Aktivitäten und liegen damit außerhalb des für die Korrelation zuständigen Quadranten des normalen Bereiches.

Für den Bereich der 21 Fälle mit leicht erhöhten AP-Werten zeigt sich etwa eine gleichmäßige Verteilung der SGOT-Werte auf den normalen, leicht erhöhten und stärker erhöhten Aktivitätenbereich; d.h. je 1/3 der Fälle mit leicht erhöhten AP-Aktivitäten weist ent weder normale oder stärker erhöhte SGOT-Aktivitäten auf.

Für den Bereich mit stärker erhöhten AP-Aktivitäten läßt sich wieder eine Korrelation erkennen. Von diesen 19 Fällen zeigen auch 16 erhöhte SGOT-Werte; d.h. nur 3 Fälle liegen außerhalb des für diesen Bereich zuständigen Quadranten.

Auf Grund dieser Resultate von Abb.VII erscheinen vergleichende Untersuchungen der histologischen Befunde der verschiedenen Leberpunktate mit den jeweils zuvor bestimmten Transaminasen- und AP-Aktivitäten interessant. Es soll hierbei versucht werden, herauszufinden, inwieweit die besprochenen Enzymveränderungen bei der Cholelithiasis im histologischen Bild ihren Ausdruck finden. Zu diesem Zweck sind aus den verschiedenen SGOT-, SGPT- und AP-Werten 4 Gruppen zusammengestellt und mit den dazugehörigen histologischen Befunden in Beziehung gebracht worden:

1. Normale SGOT- und SGPT-Werte, AP normal
2. " " " " " , AP erhöht
3. Erhöhte " " " " , AP normal
4. " " " " " , AP erhöht

1.Gruppe: Normale SGOT- und SGPT-Werte, AP normal

Dies ist die umfangreichste Gruppe. Sie umfasst 155 Fälle, die in der Regel normale Bilirubinspiegel im Serum aufweisen. Es handelte sich hierbei meist um Patienten, die als Gallensteinträger bislang nur mit geringeren Intervallbeschwerden lebten und nun nach einer schweren Gallenkolik zur Operation in die Klinik kamen (Abb.VIII).

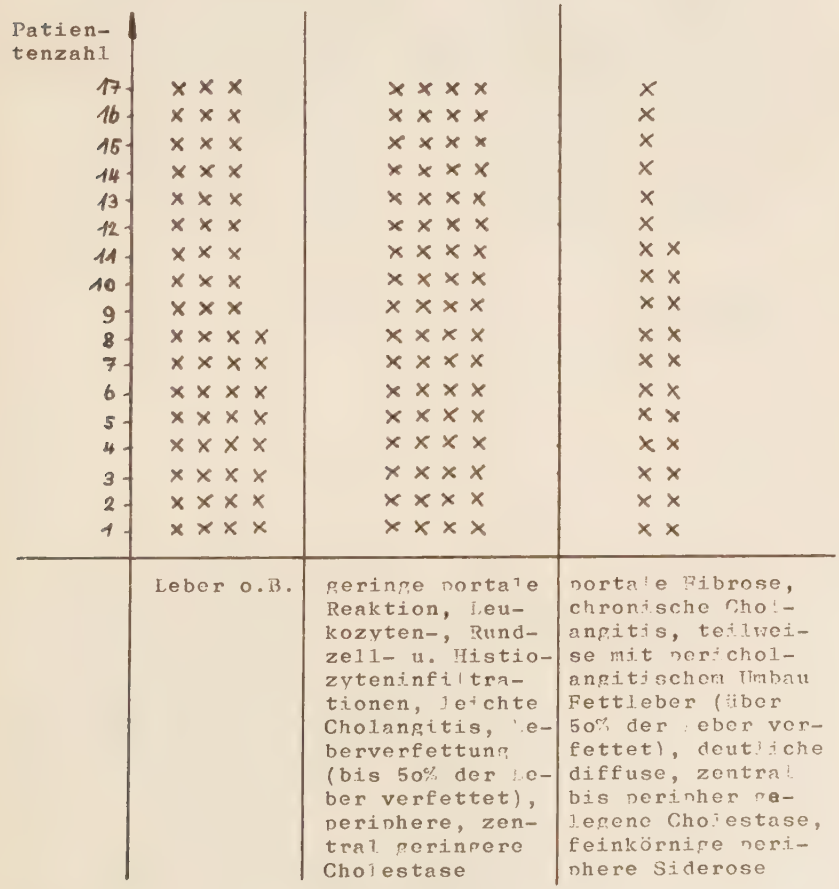


Abb.VIII

In dieser Gruppe zeigt die Mehrzahl der Fälle histiologische Befunde ohne oder nur mit leichteren Leberveränderungen. Die Fälle mit schwereren Leberveränderungen sind in der Minderzahl; hierbei handelte es sich meist um Patienten, die in ihrer Anamnese schon frühere Lebererkrankungen oder wiederholt Gallenkoliken angaben.

2.Gruppe: Normale SGOT- und SGPT-Werte, AP erhöht

Sie umfasst 5 Fälle, die in 4 Fällen einen erhöhten Bilirubinspiegel mit gleichzeitigem Vorhandensein der direkten Bilirubinfraktion im Serum zeigen. Anamnestisch handelte es sich um Patienten, bei denen in der Regel erstmalig eine Gallenkolik auftrat, die zu einem akuten Verschlußsyndrom durch einen extrahepatischen Gallengangsverschluß führte (Abb.IX).

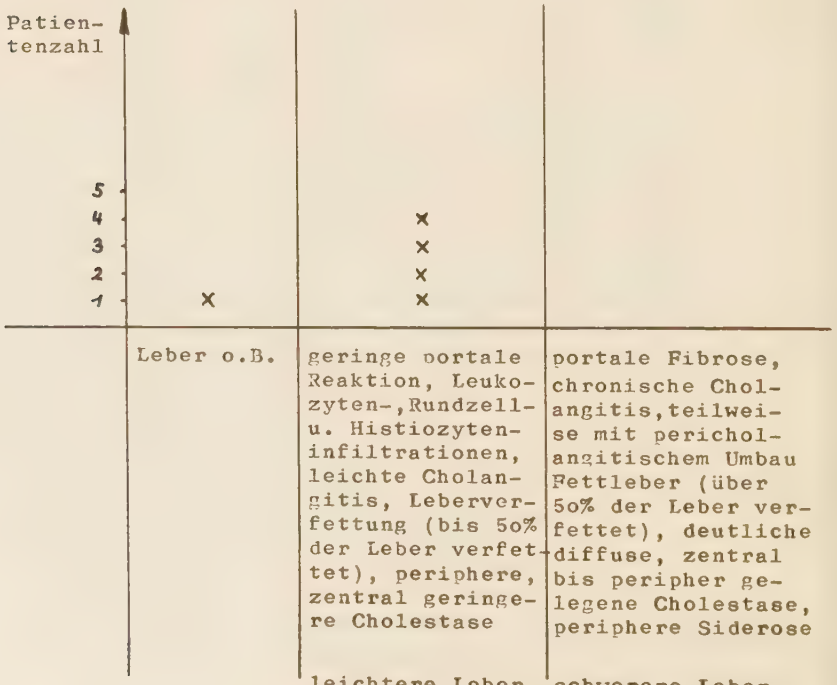


Abb.IX

Im histologischen Bild sind nur leichtere Leberveränderungen, meist geringe Cholestasen oder überhaupt keine Beteiligung des Leberparenchyms zu erkennen.

3.Gruppe: Erhöhte SGOT- und SGPT-Werte, AP normal

Die dritte Gruppe umfasst 34 Fälle mit normalen Bilirubinwerten. Hier sind diejenigen Patienten aufgeführt, die der Gruppe der Gallensteinträger zuzuordnen sind; sie zeigen das Krankheitsbild einer Cholelithiasis ohne Verschlußsyndrom. Daneben fallen in diese Gruppe auch einige Fälle mit einem Verschlußsyndrom; die Serumbilirubinwerte bewegten sich hierbei an der oberen Grenze des normalen Bereiches (Abb.X).

Patientenzahl	Leber o.B.	geringe portale Reaktion, Leukozyten-, Rundzell- u.Histiozyteninfiltrationen, leichte Cholangitis, Leberverfettung (bis 5o% der Leber verfettet), periphere, zentral geringere Cholestase	portale Fibrose, chronische Cholangitis, teilweise mit pericholangitischem Umbau Fettleber (über 5o% der Leber verfettet), deutliche diffuse, zentral bis peripher gelegene Cholestase, periphere Siderose
14	x		
13	x		
12	x		
11	x	x	
10	x	x	
9	x	x	
8	x	x	x
7	x	x	x
6	x	x	x
5	x	x	x
4	x	x	x
3	x	x	x
2	x	x	x
1	x	x	x
		leichtere Leberveränderungen	schwerere Leberveränderungen

Abb.X

Die Fälle dieser Gruppe zeigen eine verhältnismäßig gleichförmige Verteilung auf die drei Verschiedenen Abteilungen der histologischen Leberbefunde, wenn auch die Fälle mit schwereren Leberveränderungen gegenüber denen mit leichteren oder ohne Leberveränderungen einhergehenden Fällen in der Minderzahl sind. In allen Fällen ist eine Korrelation zwischen Transaminasenaktivitäten und dem histologischem Befund festzustellen, d.h. die Fälle ohne oder nur mit leichterem Leberbefund zeigen auch nur geringfügige oder gar keine Aktivitätserhöhungen der Serumtransaminasen, die mit schwereren Leberveränderungen einhergehenden Fälle Enzymaktivitäten der SGOT und SGPT von 1oß bzw. 81 IU. Als histologische Veränderungen dominieren bei der Gruppe der Gallensteinträger chronische Cholangitiden, seltener leichte Fettlebern und pericholangitische Fibrosen. Bei der Gruppe von Patienten, die zusätzlich noch ein Verschlußsyndrom aufweisen, sind histologisch meist geringfügige Cholestasen nachzuweisen.

4.Gruppe: Erhöhte SGOT- und SGPT-Werte, AP erhöht

Diese Gruppe umfasst 36 Fälle, die in der Mehrzahl erhöhte Bilirubinspiegel im Serum meist mit gleichzeitigem Vorhandensein der direkten Bilirubinfraktion aufweisen. Es handelt sich hierbei um Patienten mit einer Cholelithiasis und einem Verschlußsyndrom; in einigen Fällen bestand jedoch klinisch kein Verschluß der extrahepatischen Gallenwege. Diese Patienten sind wiederum der Gruppe der Gallensteinträger zuzuordnen (Abb.XI).

Patientenzahl			
14		×	×
13		×	×
12		×	×
11		×	×
10		×	×
9		×	×
8		×	× ×
7		×	× ×
6		×	× ×
5		×	× ×
4		×	× ×
3		×	× ×
2		×	× ×
1		×	× ×
	Leber o.B.	geringe portale Reaktion, Leukozyten-, Rundzell- u. Histiozyteninfiltrationen, leichte Cholangitis, Leberverfettung (bis 50% der Leber verfettet), periphere, zentral geringere Cholestase	portale Fibrose, chronische Cholangitis, teilweise mit pericholangitischem Umbau Fettleber (über 50% der Leber verfettet), deutliche diffuse, zentral bis peripher betonte Cholestase, periphere Siderose
		leichtere Leberveränderungen	schwerere Leberveränderungen

Abb.XI

In dieser Gruppe überwiegen die Fälle mit schwereren Leberparenchymveränderungen, hauptsächlich Cholestasen und Cholangitiden. Die Transaminasen sind stets stärker erhöht. Die SGOT zeigt Werte bis 110 IU, die SGPT Werte bis 118 IU. Histologische Befunde ohne pathologische Leberveränderungen sind in dieser Gruppe nicht zu finden.

V Diskussion der Ergebnisse

Aus dem Berichteten geht hervor, daß von den 23o untersuchten Cholelithiasiskranken nur 27% erhöhte SGOT-Aktivitäten, und nur 3o% erhöhte SGPT-Aktivitäten aufwiesen (Abb.I-IV). Auch die Serumaktivitätsbestimmungen der alkalischen Phosphatase zeigen nur in 17,5% der Fälle erhöhte Werte (Abb.V-VI).

Mehr als 2/3 aller Patienten hatten normale Transaminasen- und mehr als 4/5 der Fälle normale AP-Aktivitäten.

Diese für sich allein betrachteten, relativ uncharakteristischen Enzymbefunde bei der Cholelithiasis lassen jedoch im Vergleich mit den histologischen Befunden des bei der Operation entnommenen Leberpunktates einige wissenswerte Zusammenhänge erkennen. Es ist allgemein bekannt, daß für die Entstehung von Gallensteinen eine Infektion der Gallenwege, oft eine Cholecystitis, eine wesentliche Rolle spielt. So ist bei der histologischen Untersuchung der extirpierten Gallenblase stets eine Entzündung, meist eine chronische Verschwielung der Gallenblasenwand, nachgewiesen worden. Diese entzündlichen Reaktionen in der Gallenblase haben eine mehr oder weniger ausgeprägte Stase der Galle zur Folge, die ihrerseits einen guten Nährboden für das langsame Heranwachsen von Gallensteinen bildet. Bleibt die Funktion der Gallenblase dennoch so weit erhalten, daß Galle aus ihr ins Duodenum ausfliessen kann, und die in ihr liegenden Steine keinen Gallenblasenhals- oder Gallengangverschluß herbeiführen, so können die betreffenden Personen lange Zeit als Gallensteinträger ohne größere Beschwerden leben. Histologische Leberveränderungen bei solchen Fällen sind, wenn sie überhaupt bestehen, aus der Abb.VIII zu ersehen.

Beschränkt sich die Entzündung jedoch nicht auf die Gallenblase, sondern kommt es zu einer aufsteigenden

Infektion in die intrahepatischen Gallenwege, so ist eine Cholangitis die Folge. Eine Cholangitis ihrerseits kann zu einer Schädigung des Leberparenchyms führen, vor allem , wenn sie in die chronische Verlaufsform übergeht. Interessant ist nun, daß von den Fällen, bei denen die Aktivitäten der Serumtransaminasen erhöht gefunden wurden, ein erheblicher Teil der Gruppe der Gallensteinträger zuzuordnen ist.

Von den 62 Fällen mit erhöhten SGOT-Aktivitäten lebten 28 Patienten, von den 7o Fällen mit erhöhten SGPT-Aktivitäten 34 Patienten schon lange Zeit mit stummen Gallensteinen ohne subjektive und objektive Beschwerden, ehe ihr Leiden durch eine Gallenkolik als Cholelithiasis diagnostiziert werden konnte. Das sind bezogen auf das gesamte Krankengut hinsichtlich der SGOT ca. 12% und hinsichtlich der SGPT ca. 15% aller Patienten; ein Prozentsatz, der dadurch an Bedeutung gewinnt, da bei diesen Fällen das Gallensteinleiden lange Zeit nicht diagnostiziert werden konnte, und es in der Leber währenddessen zu einer Parenchymschädigung kam. Der histologische Befund der Leberpunktate ergab hierbei in der Mehrzahl der Fälle chronische Cholangitiden, seltener pericholangitische Fibrosen oder Fettlebern (Abb.X).

Ausdruck solcher Leberzellschädigungen sind in solchen Fällen im Serum erhöht gefundene Transaminasenaktivitäten gewesen. Zusätzlich erhöhte AP-Aktivitäten bestanden nur bei 17,5% des gesamten Krankenmaterials. In diesen Fällen lag meist ein schon länger andauernder extrahepatischer Gallengangsverschluß vor, verbunden mit einem Ikterus oder Subikterus und einer histologisch nachgewiesenen Cholestase.

Bei 12 Patienten von den 4o Fällen mit erhöhten AP-Aktivitäten fehlte jedoch die Symptomatik eines Verschlußsyndroms; das sind bezogen auf das gesamte Krankenmaterial ca. 5% der Patienten. Auch dieser Prozentsatz der Cholelithiasiskranken entging lange der Diagnose, obwohl das Leberparenchym bereits pa-

thologisch verändert war, wie die erhöhten AP-Aktivitäten im Serum zeigten.

Weiterhin ist aus dieser Tatsache zu erkennen, daß erhöhte AP-Aktivitäten bei einer Cholelithiasis auch ohne einen Gallengangverschluß auftreten können, und zwar in mehr als 25% der Fälle (Abb.XI). Die histologischen Befunde ergaben hierbei ebenfalls vorwiegend chronische Cholangitiden, seltener geringfügige Cholestasen.

Wie der Vergleich der Transaminasenaktivitäten mit den dazugehörigen histologischen Befunden ergab, kann die Höhe der SGOT- und der SGPT-Aktivitäten als Maß für eine Leberparenchymschädigung gelten. Tritt eine erhöhte AP-Aktivität hinzu, so ist sie in der Regel mit einer gleichzeitigen Erhöhung der Transaminasenaktivitäten vergesellschaftet, und der Leberbefund ist pathohistologisch schwerer zu werten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen eine auffällige Veränderung der SGOT- und SGPT-Aktivitäten bei der Cholelithiasis in der Mehrzahl der Fälle vermissen. Dies steht auch im Einklang mit den Arbeiten anderer Autoren (14,18,28). Es wurde jedoch festgestellt, daß es bei einer ansehnlichen Zahl von Cholelithiasiskranken, die als sogenannte Gallensteinträger mit einer lange Zeit nicht diagnostizierten Cholelithiasis lebten, zu einer Leberparenchymschädigung kam; in 12% aller untersuchten Fälle zeigt die SGOT, in 15% die SGPT und in 5% die AP erhöhte Aktivitäten.

Aus diesem Grunde ist der Bestimmung der Serumtransaminasen wohl weniger eine diagnostische Bedeutung bezüglich des Krankheitsbildes Cholelithiasis beizumessen - letztere lässt sich ohnehin aus Anamnese, Palpationsbefund und einer Röntgenkontrastdarstellung der Gallenwege meist recht zuverlässig diagnostizieren - vielmehr eröffnet die Aktivitätenbestimmung der Transaminasen und auch der AP eine Möglichkeit, Einblick in den derzeitigen Leberzustand des Cholelithiasiskranken

zu gewinnen, und kann im Falle, daß sie erhöht gefunden wird, eine praeoperative Leberschutztherapie indizieren. Deshalb wurde bei den Patienten, bei denen die erhöhten Transaminasenaktivitäten für eine mehr oder weniger ausgeprägte Schädigung des Leberparenchyms sprachen, neben einer strengen Gallendiät eine leberspezifische Infusionstherapie und antiphlogistische Maßnahmen gegen eine Cholangitis durchgeführt. Wenn sich auch in einigen Fällen die Enzymspiegel im Serum unter dieser Therapie nicht immer bis zu den Normalwerten zurückentwickelten, so kann doch aus dem in den meisten Fällen komplikationslosen postoperativen Verlauf der Erfolg und die Notwendigkeit einer praeoperativen Leberschutztherapie vor einem chirurgischem Eingriff im Bereich der Leber erkannt werden. Mit der operativen Ausschaltung der Krankheitsursache allein ist schwerlich eine dauerhafte Sanierung einer schon vorgeschädigten Leber zu erreichen; in Kombination mit den angeführten Leberschutzmaßnahmen sind die Aussichten auf eine wirkungsvolle Lebersanierung, wie sich an unserem Krankengut zeigte, dagegen gut.

Da bei nahezu einem Drittel des untersuchten Krankengutes entweder eine der beiden Transaminasen oder die AP erhöht gefunden wurde, empfehlen wir bei einer vermuteten oder diagnostizierten Cholelithiasis stets die Serumaktivitäten der Transaminasen zu bestimmen und im Falle einer Aktivitätserhöhung vor dem Eingriff eine Leberschutztherapie anzusetzen.

Auch postoperativ sollten zu Kontrollzwecken die Transaminasenaktivitäten bestimmt werden und die Patienten erst mit einem normalen oder zumindest verbesserten Enzymbefund aus der stationären Behandlung entlassen werden.

VI Zusammenfassung

1. Es wurden 23o Patienten mit dem Krankheitsbild einer Cholelithiasis auf die Aktivitäten ihrer Serumtransaminasen hin untersucht.

2. Bei mehr als 2/3 aller Fälle zeigten sich normale Transaminasenwerte; nur bei 27% aller Patienten waren die SGOT, und nur bei 3o% die SGPT erhöht.

3. Bei den Patienten mit erhöhten Serumtransaminasen konnten zwei verschiedene Krankheitsbilder der Cholelithiasis unterschieden werden:
   a) die eine Gruppe von Patienten zeigte die Symptomatik eines extrahepatischen Verschlußsyndroms,
   b) bei der anderen Patientengruppe handelte es sich um sogenannte Gallensteinträger, deren Cholelithiasisleiden lange Zeit unerkannt blieb und erst nach einer Gallenkolik diagnostiziert werden konnte.

4. Von den 6o Fällen mit erhöhten SGOT-Aktivitäten zeigten 34 Patienten eine Cholelithiasis mit der Symptomatik eines Verschlußsyndroms. 28 Patienten sind der Gruppe der Gallensteinträger zuzuordnen; das sind bezogen auf das gesamte Krankenmaterial von 23o Fällen ca. 12% aller Cholelithiasiskranken.

5. Von den 7o Fällen mit erhöhten SGPT-Aktivitäten zeigten 36 Patienten eine Cholelithiasis mit der Symptomatik eines Verschlußsyndroms. 34 Patienten sind der Gruppe der Gallensteinträger zuzuordnen; bezogen auf das gesamte Krankengut sind das ca. 15% aller Cholelithiasiskranken.

6. Die alkalische Phosphatase war nur in 17,5% der Fälle erhöht. Bei diesen Fällen ergaben sich in der Regel auch erhöhte Serumtransaminasenaktivitäten.

7. Von den 4o Fällen mit erhöhten AP-Aktivitäten zeigten 28 Patienten eine Cholelithiasis mit der Symptomatik eines Verschlußsyndroms. Die Serumbilirubinwerte lagenhierbei stets im pathologischen Bereich, und klinisch bestand meist ein Ikterus oder Subikterus. 12 Patienten sind der Gruppe der Gallensteinträger zuzuordnen; hierbei lagen die Serumbilirubinwerte stets im Normbereich.

8. Eine Korrelation zwischen erhöhten AP-Aktivitäten und erhöhten Transaminasenaktivitäten konnte festgestellt werden. Die Mehrzahl der Fälle mit stärker erhöhten AP-Aktivitäten zeigte auch stärker erhöhte Transaminasenaktivitäten, bei normalen AP-Aktivitäten lagen auch die Transaminasen im Normbereich.

9. Ein Vergleich der histologischen Befunde eines während der Operation entnommenen Leberpunktates mit den dazugehörigen Transaminasen- und AP-Aktivitäten ergab folgende Resultate:
   a) bei den Patienten mit normalen Transaminasen- und AP-Aktivitäten ergab die histologische Untersuchung der Punktate in der Mehrzahl keine oder nur leicht veränderte Leberbefunde.
   b) Erhöhte AP-Aktivitäten und normale Transaminasenwerte sind selten gefunden worden. In diesen Fällen lag ein akutes Verschlußsyndrom vor. Die histologische Untersuchung ergab nur leichte Leberveränderungen wie geringe Cholestasen in den meisten Fällen.
   c) Patienten mit normalen AP-Werten, aber erhöhten Transaminasenaktivitäten zeigten eine ziemlich gleichmäßige Verteilung der histologischen Befunde auf die Gruppen ohne, leichterer oder schwererer Leberveränderungen. Hier ist die Mehrzahl der sogenannten Gallensteinträger mit

erhöhten Transaminasenaktivitäten zu finden. Pathohistologische Veränderungen traten vorwiegend in Gestalt chronischer Cholangitiden, seltener pericholangitischer Fibrosen oder Fettlebern in Erscheinung.

d) Die Gruppe von Patienten mit erhöhten Transaminasen- und erhöhten AP-Aktivitäten ließ die auffälligsten und schwersten Leberveränderungen erkennen. Dies ist die Gruppe der Patienten mit einem Verschlußsyndrom, jedoch sind auch hier Fälle zu finden, die der Gruppe der Gallensteinträger angehören. Histologisch konnten bei der Patientengruppe mit einem Verschlußsyndrom in der Mehrzahl der Fälle intrahepatische Cholestasen, bei der Gruppe der Gallensteinträger meist chronische Cholangitiden, seltener pericholangitische Fibrosen und Fettlebern festgestellt werden.

10. Es konnte festgestellt werden, daß es bei einer nicht zu übersehenden Zahl von Cholelithiasiskranken, die als sogenannte Gallensteinträger lange Zeit ohne Kenntnis ihres Leidens lebten, zu einer Leberparenchymschädigung kam. In 12% aller untersuchten Kranken zeigt die SGOT, in 15% die SGPT und in 5% die AP erhöhte Aktivitäten.

11. Aus diesem Grunde ist der Bestimmung der Serumtransaminasen weniger eine diagnostische Bedeutung hinsichtlich des Krankheitsbildes Cholelithiasis beizumessen - vielmehr eröffnet sie uns die Möglichkeit, einen Einblick in den Leberzustand eines Cholelithiasiskranken zu gewinnen.

12. In solchen Fällen haben wir eine praeoperative Leberschutztherapie angesetzt, die sich im Hinblick auf einen chirurgischen Eingriff im Bereich der Leber und auf einen komplikationslosen, postoperativen Verlauf empfiehlt.

13. Auch für eine postoperative Kontrolle des Leberbefundes erweist sich die Bestimmung der Serumtransaminasen als sehr nützlich. Die Patienten sollten erst mit normalen oder deutlich verbesserten SGOT- und SGPT-Aktivitäten aus der stationären Behandlung entlassen werden.

VII Literaturverzeichnis

1. ABBI, H.: Bibl. gastroent. Basel 5, (1961): 1

2. AMELUNG, D.: Fermentdiagnostik interner Erkrankungen. Stuttgart, Thieme-Verlag (1966): 1o

3. CHINSKY, M., WOLFF, R.J. and SHERRY, S.: Serum-transaminase-activity: a comparison of the pyruvic and oxalacetic transaminases. Amer. J. Sci. 233, (1957): 4oo

4. CHINSKY, M. and SHERRY, S.: Serum transaminases as a diagnostic aid. Arch. Int. Med. 99, (1957): 556

5. DE RITIS, F., COLTORI, M. u. GIUSTI, B.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. 31, (1955): 394, u. Min. Med. 46, (1955): 34

6. DE RITIS, F. COLTORI, M. u. GIUSTI, B.: Clin. chim. acta. 2, (1957): 7o

7. DIBS: Ann. Int. Med. 45, (1956): 8o1

8. DUBACH, U.C.: Helvet. med. acta. 24, (1957): 357

9. EGGHART: Wien. Zschr. inn. Med. 38, (1957): 518

1o. ERB, W. u. SIEDE, W.: Die Serumtransaminasen-Aktivität in Beziehung zum bioptischen und biochemischen Befund bei Leberkrankheiten. Z. Gastroenterologie 2, (1964): 187

11. FEISSLI, S., FORSTER, G., LAUDAHN, G., SCHMIDT, E. u. SCHMIDT, F.W.: Normalwerte und Alterung von Hauptkettenenzymen im Serum. Klin. Wschr. 7, (1966): 39o

12. FORSTER, G.: Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 14, (1958): 191

13. GUTMANN, A.B., OLSON, K.B., GUTMANN, E.B. and FLOOD, C.A.: J. clin. Invest. 19, (194o): 129

14. HÜBL, P. u. WEWALKA, F.: Erfahrungen mit der Bestimmung der SGOT bei Lebererkrankungen. Wien. Zschr. inn. Med. 39, (1959): 424

15. KARMEN, A.: J. clin. Invest. 34, (1955): 131

16. KREUTZ, F.H.: Klinisch-chemische Untersuchungen bei Leberkrankheiten. Internist 1, (1966): 13

17. MADSEN, S., BANG, N.U. and IVERSEN, K.: Nord. Med. 58, (1957): 1oo8

18. MANDL, W.: Das Verhalten der Transaminasen bei Gallengangverschlüssen und ihr Wert zur Kontrolle des Operationserfolges. Wien. med. Wschr. 112, (1962): 5oo

19. MERRIL, J.M., LEMLEY-STONE, J.L., GRACE, J.T. and MENELLY, G.R.: J. Amer. Med. Ass. 16o, (1956): 1454

2o. MOLANDER, D.M., WROBLEWSKI, F. and LA DUE, J.S.: J. Laborat. Clin. Med. 46, (1955): 831

21. NEUMAYR, A. u. PIETSCHMANN, H.: Die diagnostische und prognostische Bedeutung des Serumrumgehaltes an GOT bei Erkrankungen der Leber. Wien. Zschr. inn. Med. 4o, (1959): 161

22. NORBERG, B.: Serum enzyme studies in some icteric conditions. Clin. chim. acta. 6, (1961): 264

23. OPPITZ-SPECHT, G. u. KLINGMÜLLER, V.: Internist 4, (1963): 53o

24. OPPITZ-SPECHT, G. u. KLINGMÜLLER, V.: Enzyme und enzymatische Analysen. Internist 4, (1963): 53o

25. PRIMAVESI, C.A. u. ZAHN, H.: Untersuchungen über Spezifität und Normalbereich der Transaminasenwerte im Serum. Med. Welt 52, (1965): 2898

26. ROSALSKI, S.B.: Proc. Roy. Soc. Med. 53, (196o): 197

27. SCHMIDT, B. u. SCHMIDT, F.W.: C.F. Boehringer & Soehne (Mannheim), Biochem. Abt. (1966): 5

28. SCHEIDERBAUR, A. u. RETTENBACHER, F.: Über das Verhalten der Serumtransaminasen SGOT und SGPT bei Leberparenchymerkrankungen und beim Verschlußikterus. Wien. med Wschr. 1o9, (1959): 555

29. TOLENTINO, P. u. ROSSI, M.: Minerva pediatr. 14, (1957): 377

3o. WEISSMANN, C.: Schweiz. med. Wschr. 89, (1959) 811

31. WROBLEWSKI, F. and LA DUE, J.S.: Ann. Int. Med. 45, (1956): 8o1

32. WROBLEWSKI, F. and LA DUE, J.S.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 45, (1956): 562

33. WROBLEWSKI, F.: The significance of alterations in serum enzymes in the differential diagnosis of jaundice. Arch. intern. Med. 1oo, (1957): 635

34. WROBLEWSKI, F.: The clinical significance of transaminase activities of serum. Amer. J. Med. 27, (1959): 911

Danksagung

Zum Schluß möchte ich es nicht versäumen, mich bei Herrn Prof. Dr. med. H. Bufinger für die Überlassung des Themas und die für die Fertigstellung der Arbeit notwendige, freundliche Hilfe zu bedanken.

Lebenslauf

Am 13. August 1943 wurde ich, Bernd Schrader, als erstes Kind der Eheleute Dipl.Ing. Günther Schrader und Ruth Schrader geb. Koch in Penkun/Kr. Pasewalk in Pommern geboren.

Meine Schulzeit verbrachte ich in Ulm/Donau, Waiblingen bei Stuttgart und Saarbrücken, wo ich am 13. März 1962 an der staatlichen Oberrealschule die Reifeprüfung bestand.

Im Sommersemester 1962 begann ich an der Universität des Saarlandes mit dem Medizinstudium und legte hier am 8. April 1965 das Physikum mit der Gesamtnote „gut" ab.

Danach setzte ich mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilian-Universität in München fort. Ohne noch einmal die Universität zu wechseln, bestand ich dort am 14. August 1968 das medizinische Staatsexamen mit der Gesamtnote „gut".

Die Medizinalassistentenzeit begann ich am 1.Oktober 1968 an den Städtischen Krankenanstalten-Winterberg zu Saarbrücken auf der Chirurgischen Abteilung unter der Leitung von Herrn Chefarzt Prof. Dr. med. H. Eufinger.

Zur Zeit bin ich auf der Gynäkologischen Abteilung desselben Krankenhauses als Medizinalassistent beschäftigt.

Saarbrücken, den 17.3.1969